

11. 腎細胞癌の遺伝子治療に関する国内外の研究状況

(1) 腎細胞癌に対する各種遺伝子治療の現状

1994年、米国の Simons �らは手術的に摘出した腎細胞癌の腫瘍細胞を体外で培養し(*ex vivo*法)、サイトカインの一種である顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)の遺伝子をレトロウィルスベクターを用いて導入し、腎細胞癌患者へ移入する最初の腎細胞癌に対する遺伝子治療を行っている。彼らの報告によると、18人に対し実施し、1例でPR(奏効率6%)を認めている。また、遺伝子治療に伴う重篤な副作用は認めていない²⁷⁾。さらに、同形態の遺伝子治療は国際共同研究の一環としてTaniらにより1999年より日本でも東京大学医科学研究所附属病院にて実施されている²⁸⁾。その際にも重篤な副作用は報告されていない。

症例数	4例	18例	31例
治療薬	GM-CSF 遺伝子導入自家腎癌細胞	GM-CSF 遺伝子導入自家腎癌細胞	Leuvectin
ベクター	レトロウィルス	レトロウィルス	プラスミド包埋正電荷リボソーム
遺伝子	GM-CSF	GM-CSF(+) <i>vs</i> (-)二重盲目無作為試験	Interleukin-2
用法・用量	皮下注射 総投与回数 6-17回(平均 12回) 総接種細胞数 1.4-3.7×10 ⁸ 個 (平均 2.6×10 ⁸ 個)	皮下注射および皮下注射 総接種細胞数 (4×10 ⁶ 個、4×10 ⁷ 個、4×10 ⁸ 個)	CT/超音波ガイド下腫瘍内局所注入 1回投与量 [0.75mg (5例)、 1mg(18例)、1.5mg(3例)、4mg(5例)] 1回/週、6回/cycle(4cycleまで)
副作用	発熱 2例(軽度:37度台前半) 接種局所 4例: [発赤、腫脹、硬結(軽度)]	便秘 1例(Grade2:2回、Grade1:1回) 掻痒 4例 蕁麻疹 2例 深部静脈血栓 1例 筋肉痛 2例	注入部痛(Grade1:5例、Grade2:3例) 全身症状(Grade1:19例、Grade2:4例) [倦怠、筋肉痛、発熱、悪寒] 疲労 6例(Grade1) 嘔気 3例(Grade1-2) アレルギー反応 1例(Grade2)
有効性	SD: 1例、PD: 3例	PR:1例、PD:13例	CR: 1例、PR:2例、SD: 7例、PD:21例
転帰	死亡: 4例(生存期間: 7ヶ月、45ヶ月、 72ヶ月、103ヶ月)	死亡: 13例(生存期間: 12ヶ月以内)	生存期間: 中央値 11ヶ月(2-72ヶ月) 1年生存率: 48%、3年生存率: 19%
出典	日本臨床 63:454-463, 2005	Cancer Res 57:1537-1546, 1997	Cancer 101:2557-2566, 2004
研究者	谷 憲三郎	Simons JW	Galanis E
施設名	東京大学医科学研究所	Johns Hopkins University	Mayo Clinic and Mayo Foundation

その他にも腎細胞癌に対しては、米国などにおいて種々のサイトカイン遺伝子を中心に、いくつかの遺伝子治療が試みられている。中でも Galanis らは、インターロイキン2遺伝子を用いた、比較的大規模な正電荷リボソームベクターによる進行期悪性腫瘍に対する遺伝子治療の第 I /

II 相試験を実施している²⁹⁾。その報告によると、登録 52 症例中 17 例が腎細胞癌患者であり、評価可能であった 14 例中 2 例(14%)で有効、2 例(14%)で安定という結果であった。また、この臨床研究では最大 1,500 μ g という比較的大量のプラスミド DNA を皮膚・皮下・リンパ節・肝臓・腎臓・副腎・後腹膜・肺などに対し週 1 回、計 6 回注入しているが、重篤な副作用は一例も認めていない。この報告は方法論的には我々が実施しようとしているプロトコールと非常に近似したものである。今回我々は 1 回の使用プラスミド DNA 量を Galanis らのプロトコールの約 17%の量である 250 μ g に設定しており、このことは我々の臨床研究の安全性を強く示唆するものであるといえる。さらに、Galanis らは腎細胞癌患者の 31 症例にたいして、プラスミド DNA 量を最大 4,000 μ g まで増量し同様の遺伝子治療を施行した²⁴⁾。1 例(3%)で著効、2 例(6%)で有効、7 例(23%)で安定、21 例(68%)で進行であった。皮下、リンパ節、肝臓、腎臓、副腎、後腹膜、胸壁などに対し週 1 回、計 6 回の注入を行った。副作用として、注入部痛(軽度;5 例、中等度;3 例)、倦怠、筋肉痛、発熱、悪寒などの全身症状(軽度;19 例、中等度;4 例)、疲労 6 例(軽度)、嘔気 3 例(軽度もしくは中等度)、アレルギー反応(中等度;1 例)を認めたが、重篤な副作用はなかった。生存期間は、2-72 ヶ月(中央値 11 ヶ月)で、1 年生存率が 48%、3 年生存率が 19%と報告されている。

(2) リポソームを用いた遺伝子治療の開発

リポソームは脂質二重膜よりなる閉鎖小胞であり古くから drug delivery system として注目を集め、一部では臨床応用されている。リポソームについては、①生体膜に類似した構造を有しており、細胞などと相互作用しやすく、②その組成の多くは生体膜に由来するため毒性が低く、抗原性が少ない、③遺伝子を含めた種々の物質を物理化学的に包埋できる、④リポソームの表面に抗原、抗体、糖などの特異的リガンドを結合できる、などの利点があげられる。従来のリポソームは遺伝子の delivery system としては効率が悪く、その利用価値は少なかったが、Felgner ら³⁰⁾が合成カチオン性脂質、N-L-(2,3 ジオレオキシ)-プロピル- N,N,N- トリメチルアンモニウムクロライド(DOTMA)を用いたリポソームによる遺伝子導入(リポフェクション)で高い遺伝子導入効率が得られることを明らかにしたことを契機に、遺伝子導入用リポソームの開発が盛んに行われるようになった。

リポソームを用いた遺伝子治療開発に関する基礎的研究は癌・嚢胞性線維症・脳炎をはじめ多くの疾患を対象に行われてきた。噴霧による肺や気管支あるいは鼻腔上皮への遺伝子導入、カテーテルを用いた血管内皮細胞への遺伝子導入、腫瘍内への直接投与、全身投与による治療効果などがその例である。臨床研究については、米国あるいは英国で DC-chol/DOPE リポソームを用いた転移性皮下腫瘍に対する遺伝子治療と同リポソームや DMRIE/DOPE リポソームを用いた線維性嚢胞症に対する遺伝子治療などが進められている。その一例が、前述の Galanis らによる、正電荷リポソームを用いたインターロイキン 2 遺伝子導入による、進行期悪性腫瘍に対する遺伝子治療の第 I / II 相試験である²⁹⁾。また、シンガポール大学の Hui ら³¹⁾は皮膚転移巣内へ HLA サブタイプと murine H-2K の遺伝子をリポソーム法で遺伝子導入し、卵巣癌や子宮頸癌で顕著な増殖抑制が観察されたと報告している。線維性嚢胞症に対する遺伝子治療臨床研究は英国の National Heart and Lung Institute で開始され、患者 15 症例に DC-chol/DOPE リポソーム

を用いて cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) 遺伝子が気管上皮に噴霧された。気管上皮への毒性、炎症反応、遺伝子導入効率が検討された結果、ヒトにおいて安全に施行できること³²⁾、また動物実験では繰り返し投与も可能なことなどが報告されている³³⁾。

本臨床研究の共同研究者である名古屋大学の吉田らは、これまで用いられてきた unilamellar vesicles とは異なる multilamellar vesicle (MLV) の正電荷リポソームを遺伝子治療のベクターとして開発した¹⁴⁻¹⁸⁾。この multilamellar vesicle (MLV) は DNA が表面に結合する unilamellar vesicle と異なり、DNA の多くは胞内に包埋されるという特徴を有する。彼らは名古屋大学医学部附属病院において、このリポソームに pDRSV-IFN β を包埋した遺伝子製剤 IAB-1 を clinical grade の製剤として生産、調製する体制を整えたうえで、旧文部省、旧厚生省の許可をえて、2000年4月より悪性グリオーマに対する遺伝子治療臨床研究を開始した^{17, 18)}。第1例目では画像診断学的ならびに病理組織学的に一定の効果が認められ、重篤な有害反応はみられなかった。現在、この製剤の凍結乾燥製剤が作製され、安定的な供給が可能となった。第2例目以降の治療にはこれらの製剤が使用され、効果と安全性が確認されている。本遺伝子治療臨床研究では、最終的に5例中2例において近接効果にて PR が得られ、奏効率 40% の治療成績が得られている。5例とも、すでに死亡の転帰をとっているが、PR が得られた2例の生存期間は、26 および 29 ヶ月であり、SD であった3例の生存期間(6-11 ヶ月)より、明らかに延長していた。さらに、上述のヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤 (IAB-1) を進行期悪性黒色腫患者の皮膚転移巣に局所注入する遺伝子治療臨床研究が、2003年より信州大学医学部皮膚科で行われた。治療効果は、5症例中3症例で PD (増悪)、1症例で NC (不変)、1症例で治療を受けた皮膚病巣の完全退縮と新たな皮膚転移巣の出現がみられ、MR (mixed response) であった。IAB-1 注入皮膚転移巣の反応は、1例で完全消失、1例で不変、2例で一旦平坦化した後に増大、1例で増大であった。転帰は、5症例中3症例が、治療開始後6-11 ヶ月後に死亡、2症例は治療開始後1年の時点で生存、であった。重篤な有害反応はみられなかった³⁴⁾。

対象疾患	悪性グリオーマ(脳腫瘍)	悪性黒色腫(皮膚癌)
施設名	名古屋大学脳外科	信州大学皮膚科
患者数	5例	5例
投与方法	定位脳手術による腫瘍内局所注入	腫瘍内局所注入
DNA 1回投与量	15 μ g (2回/週) 30 μ g (1回/週)	10 μ g/病変(1cm未満:1病変;2例、3病変:2例) 30 μ g/病変(1cm以上2cm未満:1病変;2例)
投与間隔	4例:30 μ g/回、1回/週 1例:1回目:30 μ g/回、2-6回目:15 μ g	3回/週
総投与回数	1-6回(平均:3.4回)	6回
DNA 総投与量	平均:87 μ g (30-120 μ g)	平均:132 μ g (60 μ g:2例、180 μ g:3例)
副作用 (本治療と直接関)	貧血;3例(軽度:術後一過性) 白血球減少;1例(軽度:一過性)	蜂窩織炎;1例(軽度:治療前より繰り返していた) 食欲不振、悪心;1例(軽度:リン酸コデイン服用によ

連が薄いもの)	白血球増多:1例(軽度) CRP 上昇:5例(軽度:3例は術後一過性) γ-GTP 上昇:3例(軽度:2例は抗生剤による) 低蛋白血症:1例(軽度:長期入院による) 脳出血:1例(軽度)、硬膜下血腫:1例(軽度) 髄液鼻漏:1例(軽度)、髄膜炎:1例(軽度) 術後気胸:1例(軽度)	る)
副作用 (本治療と直接関 連が疑われるも の)	脳浮腫:1例(軽度)、髄液貯留:1例(軽度) 一過性麻痺:1例(軽度)	発熱:1例(軽度:37.3°C)
有効性 (治療した腫瘍の 縮小効果)	PR:2例、SD:3例	CR:1例、NC:1例、PD:3例
有効性** (総合判定)	PR:2例、SD:3例	NC:1例、PD:3例、MR*:1例
転帰	死亡:5例(生存期間:6、11、13、26、29ヶ月)	死亡:3例(生存期間:6、10、11ヶ月) 生存:2例(治療開始後12ヶ月)

* 25%を超える縮小と25%を超える増大の混在

(3) ヒトインターフェロンを発現するベクターを用いた遺伝子治療の現状

我が国では、インターフェロンβがメラノーマ(悪性黒色腫)の保険適応となっており、局所注入療法が行われている。メラノーマ細胞のインターフェロンへの感受性が、インターフェロン遺伝子発現量に比例すること、メラノーマ細胞では、インターフェロンの遺伝子座が高頻度に欠失していることより、インターフェロンβ遺伝子をメラノーマ細胞に導入する遺伝子治療が考案された。上述のごとくヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リボソーム製剤(IAB-1)を進行期メラノーマ患者の皮膚転移巣に局所注入する遺伝子治療臨床研究が、2003年より信州大学医学部皮膚科で行われた³⁴⁾。

米国では、アデノウイルスベクターを用いたインターフェロンβの遺伝子治療第I相臨床試験が行われ、卵巣癌患者1例の結果が報告されている³⁵⁾。術後6年目に、癌性胸水および癌性腹水を呈した患者に対して抗癌剤による化学療法およびホルモン療法を行うも増悪を認めた。この後、胸腔ドレーンよりインターフェロンβ遺伝子を含むアデノウイルスベクターが局所投与された。治療開始後2ヶ月の画像診断では、腹部病巣部の完全消失と、胸壁病巣部のわずかの残存を認めるのみであったが、治療開始後4ヶ月に腹水の増悪を認めた。またこの報告の中で、著者は9症例の悪性胸水を有する症例(7症例の中皮腫、2症例の肺癌)に対して、インターフェロンβ遺

伝子を発現するアデノウイルスベクターを用いた同様の第 I 相臨床試験を行い、4症例が SD(安定)であったことを、治療効果として述べている。

現時点においては、多数症例に対するインターフェロンを発現するベクターを用いた遺伝子治療の報告はない。

12. 実施施設の施設設備の状況

京都府立医科大学泌尿器外科学および腫瘍薬剤制御学の研究室では、泌尿器科領域の細胞生物学的研究および分子生物学的研究を行ってきており、これまでに癌細胞株を用いた遺伝子導入実験も行ってきた。特にヒト腎細胞癌細胞株におけるIAB-1の抗腫瘍効果については、詳細に検討し報告している¹⁹⁾。よって、IAB-1の癌細胞株への遺伝子導入や遺伝子導入された細胞株のヒトβ型インターフェロン産生能の測定を行うための実験設備と実験技術を備えている。このため、名古屋大学医学部附属病院より京都府立医科大学附属病院へIAB-1凍結乾燥製剤が運送された後に、ヒトβ型インターフェロン産生能を維持していることを検証し品質保持の確認を行うことは、可能である。当該遺伝子治療臨床研究は、IAB-1を超音波ガイド下に投与する場合は京都府立医科大学附属病院中央手術部 手術室において、CTガイド下に投与する場合は京都府立医科大学附属病院放射線部 CT室において、経皮的に注入用針を病巣部に穿刺し行う。京都府立医科大学附属病院泌尿器科では、これまでに腎腫瘍に対する生検を同様の方法で経皮的穿刺により行ってきた経験があり、当該遺伝子治療臨床研究における投与方法に関して技術的には問題がないと考えられる。用いた器具はエチレンオキサイドガス滅菌装置を用いて処理し、用いた正電荷リポソーム製剤により汚染したものは、通常の感染性廃棄物として廃棄処分する。

13. 研究者の略歴・研究業績

(1) 研究者の略歴

- ① 三木恒治 京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学・教授
- 1975年3月 大阪大学医学部卒業
- 1975年7月 大阪大学医学部附属病院・研修医、
麻酔科勤務および泌尿器科勤務
- 1976年7月 大阪府立成人病センター泌尿器科
- 1984年2月 医学博士(大阪大学)
- 1986年4月 アメリカ合衆国インディアナ大学留学(同6月帰国)
- 1992年8月 大阪大学医学部泌尿器科学講座・講師
- 1995年11月 大阪大学医学部泌尿器科学講座・助教授
- 1998年10月 京都府立医科大学泌尿器科学教室・教授
- 2001年4月 京都府立医科大学附属病院化学療法部・部長
- 2002年4月 京都府立医科大学附属病院中央診断部・部長
- 2003年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器機能再生外科学・
教授
- 2006年8月 京都府立医科大学医学部医学科腫瘍薬剤制御学講座・
教授(併任)、
- 2007年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学教授、現在に
至る。
- ② 高羽夏樹 京都府立医科大学医学部医学科 腫瘍薬剤制御学講座・准教授
- 1988年3月 大阪大学医学部卒業
- 1988年7月 大阪大学医学部附属病院・研修医、泌尿器科勤務
- 1989年7月 大阪府立病院・研修医、泌尿器科及び麻酔科勤務
- 1990年7月 兵庫医科大学医員、泌尿器科
- 1991年4月 大阪大学大学院医学研究科入学(生理系専攻(第一薬理学))
- 1995年3月 大阪大学大学院医学研究科博士課程終了・学位取得
- 1995年4月 大阪府立病院医員、泌尿器科
- 1997年6月 大阪大学医学部泌尿器科学講座・助手
- 1997年9月 米国ジョーンズホプキンス大学 泌尿器科留学・postdoctoral fellow
- 1999年4月 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学(泌尿器科)・助手
- 2001年2月 留学終了、帰国
- 2004年6月 東大阪市立総合病院医員、泌尿器科
- 2006年6月 西陣病院医員、泌尿器科
- 2006年6月 京都府立医科大学 泌尿器科・研修員
- 2006年8月 京都府立医科大学医学部医学科 腫瘍薬剤制御学講座・講師

2006年10月 京都府立医科大学医学部医学科 腫瘍薬剤制御学講座・助教授
2007年4月 京都府立医科大学医学部医学科 腫瘍薬剤制御学講座・准教授、
現在に至る

③ 河内明宏 京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学・准教授

1984年3月 京都府立医科大学医学部医学科卒業
1984年5月 京都府立医科大学泌尿器科学教室・研修医
1985年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科入学
1989年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科修了
1989年4月 国立舞鶴病院・医員
1990年4月 京都府立医科大学泌尿器科学教室・修練医
1991年1月 名古屋泌尿器科病院・副院長
1991年10月 京都府立医科大学泌尿器科学教室・助手
1998年2月 京都府立医科大学泌尿器科学教室・講師
2003年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器機能再生外科学・
助教授
2007年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学・准教授、
現在に至る

④ 沖原宏治 京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学・講師

1989年3月 京都府立医科大学医学部卒業
1989年4月 京都府立医科大学泌尿器科学教室入局
1990年4月 京都府立医科大学大学院外科系入学(専攻:泌尿器科学)
1995年3月 京都府立医科大学大学院終了・学位取得
1995年4月 西陣病院・泌尿器科医長
1996年4月 京都府立医科大学泌尿器科学教室・助手
1999年6月 米国テキサス州テキサス大学、M.D.アンダーソン癌センター
泌尿器科・visiting assistant professor
2001年7月 滋賀県近江八幡市民病院泌尿器科:副部長
2002年5月 京都府立医科大学泌尿器科・助手
2003年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器機能再生外科学・
講師
2007年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学・講師、
現在に至る

- ⑤ 三神一哉 京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学・助教
- 1990年3月 京都府立医科大学医学部 卒業
- 1990年4月 京都府立医科大学附属病院研修医（泌尿器科）
- 1991年4月 国立舞鶴病院泌尿器科医師
- 1992年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科入学
- 1996年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科単位取得の上退学
- 1996年4月 京都府立医科大学修練医（泌尿器科）
- 1996年10月 京都府立医科大学医学部泌尿器科学教室 助手
- 1997年4月 堀川病院泌尿器科
- 1998年1月 学位取得（医学博士）
- 1999年4月 市立福知山市民病院泌尿器科
- 2001年4月 松下記念病院泌尿器科
- 2003年5月 京都府立医科大学医学部泌尿器科学教室 助手
- 2005年4月 京都府立与謝の海病院泌尿器科 助手
- 2006年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器機能再生外科学
助手
- 2007年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学 助教
現在に至る
- ⑥ 中村晃和 京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学・助教
- 1993年3月 京都府立医科大学医学部卒業
- 1993年4月 京都府立医科大学附属病院研修医（泌尿器科）
- 1994年4月 西陣病院泌尿器科
- 1995年4月 京都府立医科大学附属病院修練医（泌尿器科）
- 1996年4月 京都第二赤十字病院泌尿器科
- 1998年4月 京都府立医科大学修練医（泌尿器科）
- 1998年10月 第二岡本総合病院泌尿器科
- 1999年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科入学
- 2001年3月 カナダ マウントサイナイ病院・トロント大学留学
(2003年2月まで)
- 2003年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科修了
- 2003年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器機能再生外科学・
助手
- 2007年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学・助教
現在に至る

- ⑦ 山上卓士 京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学・講師
- 1991年3月 京都府立医科大学 卒業
- 1991年4月 京都府立医科大学 研修医(小児疾患研究施設 外科部門)
- 1993年4月 朝日大学歯学部 村上記念病院 外科・助手
- 1995年4月 愛知県がんセンター 放射線診断部 レジデント
- 1997年4月 愛知県がんセンター 放射線診断部 任意研修医
- 1998年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科入学
- 2001年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科終了
- 2001年4月 京都府立医科大学 放射線医学教室・助手
- 2003年4月 京都府立医科大学・大学院大学医学研究科 放射線診断治療学
教室 講師
- 2005年7-9月 コネチカット州エール大学に留学
- 2007年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学 講師
現在に至る

- ⑧ 若林俊彦 名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学・教授
- 1981年3月 名古屋大学医学部医学科卒業
- 1985年3月 名古屋大学大学院医学研究科博士課程修了
- 1985年4月 名古屋大学医学部附属病院脳神経外科医員
- 1986年1月 静岡厚生病院脳神経外科医員
- 1987年4月 静岡厚生病院脳神経外科医長代理
- 1987年8月 ハンガリー政府国費奨学金留学生として
国立脳神経外科科学研究所(O. I. T. I)へ留学
- 1989年2月 ウイーン大学脳神経外科(AKH)にて研修
- 1989年3月 名古屋第2赤十字病院脳神経外科医員
- 1989年7月 名古屋大学医学部脳神経外科助手
- 1993年12月 国際協力事業団(JICA)の派遣要請にて
インド國カンジャカゾー医科学研究所にて技術指導
- 1997年8月 インドネシアに脳神経外科国際交流要員として出張
- 1997年11月 文部省在外研究員としてカナダ・トロント大学に留学
- 1997年11月 名古屋大学医学部附属病院脳神経外科講師
- 2001年4月 名古屋大学医学部バイオ医療学(東レ)寄附講座助教授
- 2002年6月 名古屋大学医学部附属病院遺伝子・再生医療センター
遺伝子医療分野准教授
- 2008年6月 名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学教授
名古屋大学医学部附属病院遺伝子再生医療センター
副センター長(兼任)

現在に至る

- ⑨ 吉田 純 独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院・院長
- 1969年3月 名古屋大学医学部卒業
- 1969年4月 名古屋第一赤十字病院勤務
- 1972年7月 京都府立医科大学病理学講座研究生
- 1976年7月 New York University Medical Center に留学
- 1978年2月 岐阜県立多治見病院脳神経外科・医長
- 1980年4月 愛知県厚生連加茂病院脳神経外科・第二部長
- 1982年1月 名古屋大学医学部脳神経外科学講座・助手
- 1991年9月 名古屋大学医学部脳神経外科学講座・講師
- 1996年2月 名古屋大学医学部脳神経外科学講座・教授
- 2000年4月 名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学分野・教授
- 2008年4月 独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院・院長
- 現在に至る
-
- ⑩ 水野正明 名古屋大学大学院医学系研究科遺伝子治療学分野・准教授
- 1986年3月 富山医科薬科大学医学部卒業
- 1986年4月 名古屋大学大学院医学研究科博士課程入学
- 1990年3月 名古屋大学大学院医学研究科博士課程退学
- 1990年4月 社会保険中京病院脳神経外科医員
- 1992年1月 名古屋大学医学博士学位取得
- 1995年4月 国立長寿研究センター・リサーチレジデント
- 1996年5月 名古屋大学医学部脳神経外科学講座・助手
- 1999年4月 名古屋大学大学院医学研究科遺伝子治療学分野・助教授
- 2007年4月 名古屋大学大学院医学系研究科遺伝子治療学分野・准教授、
- 現在に至る

(2)研究者の研究業績

① 三木恒治 京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学・教授

1. Mori Y, Kiyohara H, Miki T, Kotake T. Pheochromocytoma with prominent calcification and associated pancreatic islet cell tumor. *J Urol* 118, 843-844, 1977
2. Tateishi R, Wada A, Ishiguro S, Ehara M, Sakamoto H, Miki T, Mori Y, Matsui Y, Ishikawa O. Coexistence of bilateral pheochromocytoma and pancreatic islet cell tumor. *Cancer* 42, 2928-2934, 1978
3. Kotake T, Usami M, Miki T, Kuroda M, Obata K, Osafune M, Fujioka H, Takasugi Y. Combination chemotherapy including adriamycin for advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 11 supplement, 38-42, 1983
4. Kotake T, Usami M, Miki T, Kuroda M, Obata K, Osafune M, Fujioka H. ADRIAMYCIN : Its expanding role in cancer treatment. Ed by Ogawa M, Muggia X and Treatment Rozenzweig M. *Excerpta Medica*, 355-365, 1984
5. Miki T, Saiki S, Kinouchi T, Kuroda M, Kiyohara H, Usami M, Kotake T. Urachal carcinoma diagnosis by CT scan. *Nishinohon J Urol* 48, 1271-1273, 1986
6. Miki T, Saiki S, Kinouchi T, Kuroda M, Kiyohara H, Usami M, Sawada M, Kotake T. Immunosuppressive acidic protein in patients with testicular cancer. *J Urol* 137, 48-52, 1987
7. Kiyohara H, Kuroda M, Saiki S, Miki T, Kinouchi T, Usami M, Kotake T. Postoperative systemic adjuvant chemotherapy for bladder cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 20 supplement, 34-38, 1987
8. Narumi Y, Sato T, Kuriyama K, Fujita M, Saiki S, Kuroda M, Miki T, Kotake T. Vesical dome tumors: Significance of extravesical extension on CT. *Radiology* 169, 383-385, 1988
9. Akaza H, Hagiwara M, Deguchi N, Kawai T, Satomi Y, Matsuda T, Miki T, Ueda T, Kotake T, Tazaki H, Aso Y, Nijima T, The Carboplatin Study Group. Phase II trial of carboplatin in patients with advanced germ-cell testicular tumors and transitional cell carcinomas of the urinary tract. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 23, 181-185, 1989
10. Kotake T, Miki T. *Cancer Chemotherapy : Challenges for the Future*. Ed by Kimura K, Ota K, Carter S.K, Pinedo, H.M. *Excerpta Medica*, 248-255, 1989
11. Yoshimura K, Maeda O, Saiki S, Kuroda M, Miki T, Usami M, Kotake T. Solitary neurofibroma of scrotum. *J Urol* 143, 823, 1990
12. Kotake T, Miki T. Combination salvage chemotherapy using cisplatin and teniposide for patients with refractory germinal testicular tumors. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 27, 85-88, 1990
13. Kotake T, Miki T, Akaza H, Kubota Y, Nishio Y, Matsumura Y, Ota K, Ogawa N. Effect of recombinant granulocyte colony-stimulating factor (rG-CSF) on chemotherapy-induced neutropenia in patients with urogenital cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 27, 253-257, 1991
14. Kotake T, Kinouchi T, Saiki S, Kuroda M, Miki T, Kiyohara H, Usami M. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of human lymphoblastoid interferon-alpha and cimetidine. *Jap J Clin Oncol* 21, 46-51, 1991
15. Akaza H, Togashi M, Nishio Y, Miki T, Kotake T, Matsumura Y, Yoshida O, Aso Y, 254-S Urological Cancer Study Group. Phase II study of cis-diammine (glycolato) platinum, 254-S, in patients with advanced germ-cell testicular cancer, prostatic cancer, and transitional-cell carcinoma of the urinary tract. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 31, 87-192, 1992
16. Hanai J, Lin M, Wada A, Ishiguro S, Miki T, Sakaguchi H, Kanda H. Expression of intermediate filaments and other special markers by testicular germ cell tumors. With reference to embryogenesis. *Histology and Histopathology*, 533-541, 1992
17. Adolfsson J, Akaza H, Algaba F.B., Altwein J.E, Andersson L, Aso Y, Bagshaw M.A, Benson M.C, Miki T, Kotake T et al. *Proceedings of 3rd international Symposium on Recent Advances in Urologic Cancer Diagnosis and Treatment*. Scientific Communication Int Ltd, 419-425, 1993
18. Miki T, Ishiguro S, Sawada M, Kotake T. Antitumor effect of recombinant human tumor necrosis factor on human testicular tumors heterotransplanted in nude mice. *Eur Urol* 25, 242-247, 1994
19. Tsuboniwa N, Miki T, Kuroda M, Maeda O, Saiki S, Kinouchi T, Usami M, Kotake T. Primary adenocarcinoma in an ileal conduit. *Int J Urol* 3, 64-66, 1996
20. Takada S, Namiki M, Matsumiya K, Park N, Kondoh N, Uchida K, Kitamura M, Takahara S, Miki T, Okuyama A. Expression of CD44 splice variants in human transitional cell carcinoma. *Eur Urol* 29, 370-373, 1996
21. Takada S, Namiki M, Takahara S, Matsumiya K, Kondoh N, Kitamura M, Uchida K, Koga M, Jiang H,

- Kokado Y, Kameoka H, Miki T, Matsumoto K, Nakamura T, Okuyama A. HGF prevents the tacrolimus (FK506)-induced nephrotoxicity in SHR rats. *Transplantation Proceedings* 28, 1089-1090, 1996
22. Nonomura N, Miki T, Yokoyama M, Imazu T, Takada T, Takeuchi S, Kanno N, Nishimura K, Kojima Y, Okuyama A. Fas/APO-1-mediated apoptosis of human renal cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Comm* 229, 945-951, 1996
 23. Tsuboniwa N, Kuroda M, Hanafusa T, Maeda O, Saiki S, Kinouchi T, Miki T, Usami M, Kotake T. Giant hydronephrosis of bilateral duplex systems associated with ureteral ectopia: a case report. *Acta Urol Jap* 42, 587-590, 1996
 24. Takada T, Kitamura M, Matsumiya K, Miki T, Kiyohara H, Namiki M, Okuyama A. Infrared thermometry for rapid, noninvasive detection of reflux of spermatic vein in varicocele. *J Urol* 156, 1652-1654, 1996
 25. Takahara S, Sada M, Hatori M, Wang JD, Tsuji T, Kokado Y, Kameoka H, Li D, Ichimura N, Miki T, et al. Importance of HLA-DRB1 molecular matching between recipient and donor in cadaveric renal transplantation. *Transplantation Proceedings* 28, 1255-1256, 1996
 26. Miki T, Sawada M, Nonomura N, Kojima Y, Okuyama A, Maeda O, Saiki S, Kotake T. Antitumor effect of CPT-11, a camptothecin derivative, on human testicular tumor xenografts in nude mice. *Eur Urol* 31, 92-96, 1997
 27. Kokado Y, Takahara S, Hatori M, Ichimaru N, Wang JD, Miki T, Okuyama A. Acute rejection episodes predict long-term renal transplantation survival. *Transplantation Proceedings* 29, 1537-1560, 1997
 28. Yasunaga Y, Hoshida Y, Hashimoto M, Miki T, Okuyama A, Aozasa K. Malignant lymphoma of the kidney. *J Surg Oncol* 64, 207-211, 1997
 29. Tsuboniwa N, Meguro N, Nakamura Y, Maeda O, Saiki S, Kinouchi T, Kuroda M, Miki T, Usami M, Kotake T. Coexistence of renal cell carcinoma, and renal angiomyolipoma developing in a kidney. *Acta Urol Jap* 43, 131-135, 1997
 30. Nonomura N, Miki T, Nishimura K, Kanno N, Kojima Y, Okuyama A. Altered imprinting of the H19 and insulin-like growth factor II genes in testicular tumors. *J Urol* 157, 1977-1979
 31. Nonomura N, Nishimura K, Miki T, Kanno N, Kojima Y, Yokoyama M, Okuyama A. Loss of imprinting of the insulin-like growth factor II gene in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 57, 2575-2577, 1997
 32. Nonomura N, Murosaki N, Kojima Y, Kondoh N, Seguchi T, Takeda Y, Oji Y, Ogawa H, Sugiyama H, Miki T, Okuyama A. Secondary acute monocytic leukemia occurring during the treatment of a testicular germ cell tumor. *Urologia Internationalis* 58, 239-242, 1997
 33. Yazawa K, Nonomura N, Kokado Y, Aozasa K, Miki T. Vesico-adenaxal fistula following endometriosis of an ovary. *British J Urol* 79, 658, 1997
 34. Wang JD, Nonomura N, Ichimaru N, Azuma H, Hatori M, Kokado Y, Matsumiya K, Miki T, Takahara S, Okuyama A. Expression of Fas and Fas ligand in renal grafts with acute and chronic rejection in the rat model. *J Interferon and Cytokine Res* 17, 369-373, 1997
 35. Kojima Y, Kominami K, Dohmae K, Nonomura N, Miki T, Okuyama A, Nishimura Y, Okabe M. Cessation of spermatogenesis in juvenile spermatogonial depletion (jsd/jsd) mice. *Int J Urol* 4, 500-507, 1997
 36. Kondoh G, Yomogida K, Dohmae K, Nozawa M, Koga M, Nonomura N, Miki T, Okuyama A, Nishimura Y. Coexpression of multiple Sertoli cell and Leydig cell marker genes in the spontaneous testicular tumor of F344 rat: Evidence for phenotypical bifurcation of the interstitial cell tumor. *Jap J Cancer Res* 88, 839-845, 1997
 37. Fujimoto M, Tsujimoto Y, Nonomura N, Kojima Y, Miki T, Okuyama A. Renal pelvic cancer with tumor thrombus in the vena cava inferior: A case report and review of the literature. *Urologia Internationalis* 59, 263-265, 1997
 38. Nonomura N, Miki T, Nishimura K, Harada Y, Nozawa M, Kanno N, Kojima Y, Yokoyama M, Okuyama A. Altered imprinting of insulin-like growth factor II gene in transitional-cell carcinoma. *Mol Urol* 1, 287-291, 1997
 39. Miki T, Kojima Y, Nonomura N, Matsumiya K, Kokado Y, Yoshioka T, Takahara S, Okuyama A. Transurethral visual laser ablation of the prostate for benign prostatic hyperplasia Using a KTP/YAG laser. *Int J Urol* 4, 576-579, 1997
 40. Nishimura K, Kitamura M, Takada S, Nonomura N, Matsumiya K, Miki T, Matsumoto K, Okuyama A. Regulation of invasive potential of human prostate cancer cell lines by hepatocyte growth factor. *Int J Urol* 5, 276-281, 1997
 41. Fujita MQ, Shin M, Yasunaga Y, Sekii K, Itatani H, Tsujimura T, Miki T, Okuyama A, Aozasa K. Incidence of prostatic intra-epithelial neoplasia in Osaka, Japan. *Int J Cancer* 73, 808-811, 1997

42. Yasunaga Y, Nakanishi H, Naka N, Miki T, Tsujimura T, Itatani H, Okuyama A, Aozasa K. Alterations of the p53 gene in occupational bladder cancer in workers exposed to aromatic amines. *Laboratory Investigation* 77, 677-684, 1997
43. Kanno N, Nonomura N, Miki T, Kojima Y, Takahara S, Nozaki M, Okuyama A. Effects of epidermal growth factor on the invasion activity of the bladder cancer cell line. *J Urol* 159, 586-590, 1998
44. Shin M, Fujita MQ, Yasunaga Y, Miki T, Okuyama A, Aozasa K. Utility of immunohistochemical detection of high molecular weight cytokeratin for differential diagnosis in proliferative conditions of prostate. *Int J Urol* 5, 237-242, 1998
45. Yasunaga Y, Shin M, Miki T, Okuyama A, Aozasa K. Prognostic factors of renal cell carcinoma: A multivariate analysis. *J Surg Oncol* 68, 11-18, 1998
46. Miki T, Nonomura N, Saiki S, Kotake T. Long term results of adjuvant irradiation or surveillance in stage I testicular seminoma. *Int J Urol* 5, 357-360, 1998
47. Miki T, Nonomura N, Takaha N, Nishimura K, Kojima Y, Sawada M, Okuyama A. Antitumor effect of CPT-11 on human renal cell tumors heterotransplanted in nude mice. *Int J Urol* 5, 370-373, 1998
48. Miki T, Nonomura N, Takaha N, Nishimura K, Kojima Y, Sawada M, Okuyama A. Angiogenesis inhibitor TNP-470 inhibits growth and metastasis of a hormone-independent rat prostatic carcinoma cell line. *J Urol* 160, 210-213, 1998
49. Takahara S, Miki T, Hatori M, Kokado Y, Wang J, Okuyama A. A comparative study of FK506 granules and capsules in renal transplant patients. *Transplant Int* 11, 181-185, 1998
50. Miyake O, Yoshimura K, Yoshioka T, Honda M, Matsumiya K, Kokado Y, Miki T, Okuyama A. Operating time and complications in laparoscopic adrenalectomy. *Japanese J Endourology and ESWL* 11, 31-34, 1998
51. Miki T, Takahara S, Okuyama A. Correlations of serum and urine levels of neopterin, IL-8, IL-6, IL-6R, basic fetoprotein, and hepatocytes growth factor with acute rejection in kidney transplantation. *Puteridines* 9, 22-25, 1998
52. Wang J, Nonomura N, Takahara S, B-S Li, Azuma H, Ichimaru N, Kokado Y, Matsumiya K, Miki T, Suzuki S, Okuyama A. Lymphotactin: a key regulator of lymphocyte trafficking during acute graft rejection. *Immunology* 95, 56-61, 1998
53. Kokado Y, Kyo M, Takahara S, Ichimaru N, Wang JD, Toki K, Miki T, Okuyama A. Correlation between Banff classification and reversal of acute renal rejection. *Transplant Proc* 30, 3064-3066, 1998
54. Kokado Y, Takahara S, Kyo M, Ichimaru N, Jing-Ding W, Miki T, Okuyama A. Low-dose tacrolimus (FK506)-based immunosuppressive protocol in living donor renal transplantation. *Transplant Int* 1 supplement, S60-4, 1998
55. Kyo M, Hatori M, Takahara S, Kyakuno M, Nakamura T, Okada M, Kokado Y, Toki K, Ding XQ, Miki T, Miyamoto M, Okuyama A. Morphological findings in non-episode biopsies of kidney transplant allografts treated with FK506 or cyclosporine. *Transplant Int* 1 supplement, S100-3, 1998
56. Yasunaga Y, Shin M, Masaki QF, Nonomura N, Miki T, Okuyama A, Aozasa K. Different patterns of p53 mutations in prostatic intraepithelial neoplasia and concurrent carcinoma: analysis of microdissected specimens. *Laboratory Investigation* 78, 1275-1279, 1998
57. Kondo M, Nonomura N, Miki T, Kojima Y, Yokoyama M, Nakano E, Okuyama A. Enhancement of interleukin-2-induced lymphokine-activated killer activity by interleukin 7 against autologous human renal cell carcinoma. *Oncology* 55, 588-593, 1998
58. Yoshimura K, Yoshioka T, Miyake O, Matsumiya K, Miki T, Okuyama A. Comparison of clinical outcomes of laparoscopic and conventional open adrenalectomy. *J Endourology* 12, 555-559, 1998
59. Kotake T, Usami M, Miki T, Togashi M, Akaza H, Kubota Y, Matsumura Y. Effect of recombinant human granulocyte colony stimulating factor (lenograstim) on chemotherapy induced neutropenia in patients with urothelial cancer. *Int J Urol* 6, 61-67, 1999
60. Harada Y, Nonomura N, Nishimura K, Tamaki H, Takahara S, Miki T, Sugiyama H, Okuyama A. WT1 gene expression in human testicular germ-cell tumors. *Mol Urol* 3, 357-363, 1999
61. Ogata M, Takada T, Mori Y, Uchida Y, Miki T, Okuyama A, Kosugi A, Sawada M, Oh-hora M, Hamaoka T. Regulation of phosphorylation level and distribution of PTP36, a putative protein tyrosine phosphatase, by cell-substrate adhesion. *J Biol Chem* 274, 20717-20724, 1999
62. Imazu T, Shimizu S, Tagami S, Matsushima M, Nakamura Y, Miki T, Okuyama A, Tsujimoto Y. Bcl-2/E1B 19 kDa-interacting protein 3-like protein (Bnip3L) interacts with Bcl-2/Bcl-xL and induces apoptosis by altering mitochondrial membrane permeability. *Oncogene* 18, 4523-4529, 1999
63. Harada Y, Nonomura N, Kondo M, Nishimura K, Takahara S, Miki T, Okuyama A. Clinical study of brain

- metastasis of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 36, 230-235, 1999
64. Mizutani Y, Yoshida O, Miki T, Bonavida B. Synergistic cytotoxicity and apoptosis by Apo-2 ligand and adriamycin against bladder cancer cells. *Clin Cancer Res* 5, 2605-2612, 1999
 65. Mizutani Y, Yoshida O, Miki T. Adriamycin-mediated potentiation of cytotoxicity against freshly isolated bladder cancer cells by autologous non-activated peripheral blood lymphocytes and tumor infiltrating lymphocytes. *J Urol* 162, 2170-2175, 1999
 66. Willson A.P, Garner C.M, Sharp S.Y, Kelland L.R, Satyaswaroop P.G, Lee C.S.L, Musgrove E.A, Wistuba i.I, Sawada M, Miki T et al. *Human Cell Culture Vol. II Cancer Cell Lines Part 2*. Ed by Masters JRW, Palsson B, editors. Kluwer Academic Publishers, 121-125, 1999
 67. Kawauchi A, Tanaka Y, Soh J, Ukimura O, Kojima M, Miki T. Cause of nocturnal urinary frequency and reasons for its increase with age in healthy older men. *J Urol* 163, 81-84, 2000
 68. Nakamura j, Kojima M, Nakanouchi T, Okihara K, Ukimura O, Nakao M, Miki T. Significant changes in transrectal ultrasonic measurements of the prostate in relation to the degree of rectal wall distension. *Ultrasound in Med Biol* 26, 29-34, 2000
 69. Nozawa M, Yomogida K, Kanno N, Nonomura N, Miki T, Okuyama A, Nishimune Y, Nozaki M. Prostate-specific transcription factor hPSE is translated only in normal prostate epithelial cells. *Cancer Res* 60, 1348-1352, 2000
 70. Kojima M, Ochiai A, Naya Y, Okihara K, Ukimura O, Miki T. Doppler resistive index in benign prostatic hyperplasia: correlation with ultrasonic appearance of the prostate and infravesical obstruction. *Eur Urol* 37, 436-442, 2000
 71. Inaba M, Fushiki S, Yaoi T, Iwata T, Kamoi K, Okihara K, Ukimura O, Kawauchi A, Miyashita H, Kojima M, Miki T. Changes in extracellular matrix components of bladder detrusor in relation to bladder hypertrophy and compliance in patients with benign prostatic hyperplasia. *Acta Histochem Cytochem* 33, 133-139, 2000
 72. Kojima Y, Nonomura N, Nose T, Inoue T, Tsuda K, Narumi Y, Nakamura H, Shin M, Yasunaga Y, Aozasa K, Miki T, Okuyama A. Transition zone biopsy in the detection of prostate cancer. *Eur Urol* 37, 675-679, 2000
 73. Okada K, Kojima M, Naya Y, Kamoi K, Yokoyama K, Takamatsu T, Miki T. Correlation of histological inflammation in needle biopsy specimens with serum prostate-specific antigen levels in men with negative biopsy for prostate cancer. *Urology* 55, 892-898, 2000
 74. Okihara K, Kojima M, Nakanouchi T, Okada K, Miki T. Transrectal power Doppler imaging in the detection of prostate cancer. *BJU Int* 85, 1053-1057, 2000
 75. Yamao Y, Koyama Y, Kawauchi A, Jodo E, Kayama Y, Miki T. Are micturition systems influenced by sleep-arousal system? *Psychiatry Clin Neurosci* 54, 259-261, 2000
 76. Iwata T, Ukimura O, Tsuchihashi Y, Watanabe M, Kawauchi A, Kojima M, Miki T. Points of technique and case reports on the Web : A case of primary malignant melanoma of the prostate. *BJU Int* 85, 1154, 2000
 77. Kojima Y, Takahara S, Nonomura N, Sada M, Tsuji T, Hatori M, Fujioka H, Kuroda H, Miki T, Okuyama A. HLA-DRB1 genotypes in Japanese patients with renal cell carcinoma. *Oncology* 59, 57-62, 2000
 78. Honjo H, Naya Y, Ukimura O, Kojima M, Miki T. Acupuncture on clinical symptoms and urodynamic measurements in spinal-cord-injured patients with detrusor hyperreflexia. *Urol Int* 65, 190-195, 2000
 79. Kanemitsu N, Kato MV, Miki T, Komatsu S, Okazaki Y, Hayashizaki Y, Sakai T. Characterization of the promoter of the murine mac25 gene. *Biochem Biophys Res Commun* 279, 251-257, 2000
 80. Nishimura K, Nonomura N, Yasunaga Y, Takaha N, Inoue H, Sugao H, Yamaguchi S, Ukimura O, Miki T, Okuyama A. Low doses of oral dexamethasone for hormonerefractory prostate carcinoma. *Cancer* 89, 2570-2576, 2000
 81. Mizutani Y, Nakao M, Ogawa O, Yoshida O, Bonavida B, Miki T. Enhanced sensitivity of bladder cancer cells to tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand mediated apoptosis by cisplatin and carboplatin. *J Urol* 165, 263-270, 2001
 82. Kawauchi A, Yamao Y, Ukimura O, Kamoi K, Soh J, Miki T. Evaluation of reflux kidney using renal resistive index. *J Urol* 165, 2010-2012, 2001
 83. Nishimura K, Nonomura N, Ono Y, Nozawa M, Fukui T, Harada Y, Imazu T, Takaha N, Sugao H, Miki T, Okuyama A. Oral combination of cyclophosphamide, uracil plus tegafur and estramustine for hormone-refractory prostate cancer. *Oncology* 60, 49-54, 2001
 84. Mizutani Y, Wada H, Fukushima M, Yoshida O, Ukimura O, Kawauchi A, Miki T. Significance of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activity in bladder cancer. *Eur J Cancer* 37, 569-575, 2001
 85. Okada K, Yokoyama K, Okihara K, Ukimura O, Kojima M, Miki T, Takamatsu T. Immunohistochemical localization of platelet-derived endothelial cell growth factor expression and its relation to angiogenesis.

- Urology 57, 376-381, 2001
86. Mizutani Y, Nakanishi H, Yoshida O, Fukushima M, Bonavid, B, Miki T. Potentiation of the sensitivity of renal cell carcinoma cells to TRAIL-mediated apoptosis by subtoxic concentrations of 5-fluorouracil Eur J Cancer 38, 167-176, 2001
 87. Kanemitsu N, Kato M, Bai F, Miki T, Inoue T, Sakai T. Correlation between induction of the *mac25* gene and anti-proliferative effects of $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ on breast cancer and leukemic cells. Int J Molecular Medicine 7, 515-520, 2001
 88. Mizutani Y, Hongo F, Sato N, Yoshida O, Miki T. Significance of serum soluble Fas ligand in bladder cancer. Cancer 92, 287-293, 2001
 89. Mizutani Y, Wada H, Yoshida O, Fukushima M, Nonomura N, Miki T. Prognostic significance of thymidylate synthase activity in bladder cancer. Cancer 92, 510-518, 2001
 90. Iwata T, Ukimura O, Inaba M, Kojima M, Kumamoto, Ozawa H, Kawata M, Miki T. Immunohistochemical studies on the distribution of nerve fibers in the human prostate with special reference to the anterior fibromuscular stroma. Prostate 48, 242-247, 2001
 91. Nakanouchi T, Okihara K, Kojima M, Ukimura O, Yokoyama K, Takamatsu T, Miki T. Possible use of transrectal power doppler imaging as an indicator of microvascular density of prostate cancer. Urology 58, 573-577, 2001
 92. Yamao Y, Koyama Y, Kawauchi A, Kayama Y, Miki T. Discrete regions in the laterodorsal segmental area of the rat regulating the urinary bladder and external urethral sphincter. Brain Res 912, 162-170, 2001
 93. Nakamura T, Mitsui S, Okui A, Kominami K, Nomoto T, Ukimura O, Kawauchi A, Miki T, Yamaguchi N. Alternative splicing isoforms of hippostason (PRSS20/KLK11) in prostate cancer cell lines. Prostate 49, 72-78, 2001
 94. Kawauchi A, Tanaka Y, Yamao Y, Inaba M, Kanazawa M, Ukimura O, Mizutani Y, Miki T. Follow up study of bedwetting from 3 to 5 years of age. Urology 58, 772-776, 2001
 95. Inaba M, Ukimura O, Kawauchi A, Iwata T, Kanazawa M, Ushijima S, Ochiai A, Kojima M, Miki T. Possible use of ultrasound -estimated bladder weight in evaluating vesicoureteral reflux in children. Ultrasound in Medicine and Biology 27, 1481-1484, 2001
 96. Kanazawa M, Ukimura O, Ushijima S, Kitamura K, Miki T. A case of chronic expanding hematoma in the pelvic space. BJU 88, 1-2, 2001
 97. Yamao Y, Koyama Y, Kawauchi A, Judo E, Kayama Y, Miki T. Sleep-Wake Mechanism 'Are micturition systems influenced by sleep-arousal system?' Psychiatry and Clinical Neurosciences 54, 259-261, 2001
 98. Kawauchi A, Takahara S, Sada M, Goto R, Nakatani T, Miki T. Susceptibility to vesicoureteral reflux in Japanese is linked to HLA-DR antigen. Urology 58, 1036-1039, 2001
 99. Miki T, Nakao M. Current status and future perspectives in the treatment of advanced testicular cancer. Int J Urol 9, 1-10, 2002
 100. Kojima M, Kamoi K, Ukimura O, Fujito A, Nakao M, Tanaka S, Miyashita H, Iwamoto N, Ohe H, Kitamori T, Date S, Kitamura K, Araki H, Aoki T, Imada N, Takada H, Imaide Y, Mikami K, Uchida M, Saitoh M, Miki T. Clinical utility of ursodeoxycholic acid in preventing flutamide-induced hepatopathy in patients with prostate cancer : A preliminary study. Int J Urol 9, 42-46, 2002
 101. Mizutani Y, Sato N, Kawauchi A, Nonomura N, Fukushima M, Miki T. Cisplatin-induced in vivo differentiation of human embryonal carcinoma. BJU Int 89, 454-458, 2002
 102. Mizutani Y, Wada H, Yoshida O, Fukushima M, Bonavida B, Kawauchi A, Miki T. Prognostic significance of a combination of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase activities in grade 1 and 2 superficial bladder cancer. Oncol Rep 9, 289-292, 2002
 103. Kawauchi A, Yamao Y, Nakanishi H, Naito Y, Tanaka Y, Ukimura O, Mizutani Y, Miki T. Relationships between nocturnal urinary volume, bladder capacity and nocturia with and without water load in nonenuretic children. Urology 59, 433-437, 2002
 104. Tanaka Y, Koyama Y, Jodo E, Kayama Y, Kawauchi A, Ukimura O, Miki T. Effects of the acupuncture to the sacral segment on the bladder activity and EEG. Psychiatry and Clin Neurosciences 56, 249-250, 2002
 105. Mizutani Y, Wada H, Yoshida O, Fukushima M, Bonavida B, Kawauchi A, Miki T. Prognostic Significance of a combination of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase activities in grades 1 and 2 superficial bladder cancer. Eur J Cancer, 167-176, 2002
 106. Okihara K, Miki T, Babaian RJ. Clinical efficacy of prostate cancer detection using power Doppler imaging in American and Japanese men. J Clin Ultrasound 30, 213-221, 2002
 107. Ushijima S, Ukimura O, Kanazawa M, Uchida M, Miki T. Percutaneous cryosurgery for renal oncocytoma.

BJU Int 89, 1-2, 2002

108. Naya Y, Soh J, Ochiai A, Mizutani Y, Ushijima S, Kamoi K, Ukimura O, Kawauchi A, Fujito A, Ono T, Iwamoto N, Aoki T, Imada N, Marumo K, Murai M, Miki T. Significant decrease of the international index of erectile function in male renal failure patients treated with hemodialysis. *Int J Impot Res* 14, 172-177, 2002
109. Kawauchi A, Fujito A, Ukimura O, Soh J, Mizutani Y, Imaide Y, Miki T. Hand-assisted retroperitoneoscopic radical nephrectomy : Initial experience. *Int J Urol* 9, 480-484, 2002
110. Honjo H, Kawauchi A, Ukimura O, Soh J, Mizutani Y, Miki T. Treatment of monosymptomatic nocturnal enuresis by acupuncture : A preliminary study. *Int J Urol* 9, 672-676, 2002
111. Mizutani Y, Wada H, Yoshida O, Fukushima M, Kamoi K, Miki T. Prognostic significance of thymidine kinase activity in bladder carcinoma. *Cancer* 95, 2120-2125, 2002
112. Mizutani Y, Yoshida O, Ukimura O, Kawauchi A, Bonavida B, Miki T. Prognostic significance of a combination of soluble Fas and soluble Fas ligand in the serum of patients with Ta bladder cancer. *Cancer Biother Radio* 17, 563-567, 2002
113. Miki T, Mizutani Y, Nonomura N, Nomoto T, Nakao M, Sakai S, Kotake T, Okuyama A. Irinotecan plus cisplatin has a substantial antitumor effect as salvage chemotherapy against germ cell tumors. *Cancer* 95, 1879-1885, 2002
114. Naya Y, Soh J, Ochiai A, Mizutani Y, Kawauchi A, Fujito A, Ushijima S, Ono T, Iwamoto N, Aoki T, Imada N, Nakamura N, Yabe-Nishimura C, Miki T. Erythrocyte aldose reductase correlates with erectile dysfunction in diabetic patients. *Int J Impot Res* 14, 213-216, 2002
115. Miyashita H, Kojima M, Miki T. Ultrasonic measurement of bladder weight as a possible predictor of acute urinary retention in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Ultrasound Med Biol* 28, 985-990, 2002
116. Kanemitsu N, Kawauchi A, Nishida M, Tanaka Y, Mizutani Y, Shirahama S, Miki T. Familial central diabetes insipidus detected by nocturnal enuresis. *Pediatric Nephrology* 17, 1063-1065, 2002
117. Nonomura N, Nishimura K, Takaha N, Inoue H, Nomoto T, Mizutani Y, Nakao M, Okuyama A, Miki T. Nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection for advanced testicular cancer after chemotherapy. *Int J Urol* 9, 539-544, 2002
118. Mizutani Y, Kamoi K, Ukimura O, Kawauchi A, Miki T. Synergistic cytotoxicity and apoptosis of JTE-522, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, and 5-fluorouracil against bladder cancer. *J Urol* 168, 2650-2654, 2002
119. Tanaka Y, Kawauchi A, Yoneda K, Naitoh Y, Yamao Y, Iwasaki H, Mizutani Y, Miki T. Vesicoureteral Reflux Detected among Patients with Nocturnal Enuresis. *Eur Urol* 43, 80-83, 2003
120. Kawauchi A, Fujito A, Ukimura O, Yoneda K, Mizutani Y, Miki T. Hand assisted retroperitoneoscopic nephroureterectomy : comparison with the open procedure. *J Urol* 69, 890-894, 2003
121. Mizutani Y, Wada H, Yoshida O, Fukushima M, Nonomura M, Nakao M, Miki T. Significance of thymidylate synthase activity in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 9, 1453-1460, 2003
122. Nakanishi H, Mizutani Y, Kawauchi A, Ukimura O, Shiraishi T, Hatano M, Mizuno M, Yoshida J, Miki T. Significant antitumoral activity of cationic multilamellar liposomes containing human interferon- β gene against human renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 9, 1129-1135, 2003
123. Nakanishi H, Mazda O, Satoh E, Asada H, Morioka H, Kishida T, Nakao M, Mizutani Y, Kawauchi A, Kita M, Imanishi J, Miki T. Nonviral genetic transfer of Fas ligand induced significant growth suppression and apoptotic tumor cell death in prostate cancer in vivo. *Gene Therapy* 10, 434-442, 2003
124. Tanaka Y, Koyama Y, Kayama Y, Kawauchi A, Ukimura O, Miki T. Firing of micturition center neurons in the rat mesopontine tegmentum during urinary bladder contraction. *Brain Res* 965, 146-154, 2003
125. Kawauchi A, Fujito A, Soh J, Ukimura O, Mizutani Y, Miki T. Laparoscopic correction of vesicoureteral reflux using the Lich-Gregoir technique : Initial experience and technical aspects. *Int J Urol* 10, 90-93, 2003
126. Mizutani Y, Wada H, Yoshida O, Fukushima M, Nakao M, Miki T. Significance of thymidine kinase activity in renal cell carcinoma. *J Urol* 169, 706-709, 2003
127. Mizutani Y, Wada H, Yoshida O, Fukushima M, Nakanishi H, Nakao M, Miki T. Significance of dihydropyrimidine dehydrogenase activity in renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 39, 541-547, 2003
128. Kanazawa M, Satomi Y, Mizutani Y, Ukimura O, Kawauchi A, Sakai T, Baba M, Okuyama T, Nishino H, Miki T. Isoliquiritigenin Inhibits the Growth of Prostate Cancer. *Eur Urol* 43, 580-586, 2003
129. Kawauchi A, Tanaka Y, Naito Y, Yamao Y, Ukimura O, Yoneda K, Mizutani Y, Miki T. Bladder capacity at the time of enuresis. *Urology* 61, 1016-1018, 2003
130. Ito T, Nakamura T, Suzuki K, Takagi T, Toba T, Hagiwara A, Kihara K, Miki T, Yamagishi H, Shimizu Y. Regeneration of hypogastric nerve using a polyglycolic acid (PGA)-collagen nerve conduit filled with collagen